

Rec'd PTO

14 JUL 2004

10) 501485 #2  
CT/FR 03 / 00102

**INPI**

INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIÉTÉ  
INDUSTRIELLE

REC'D 01 APR 2003

WIPO

PCT

# BREVET D'INVENTION

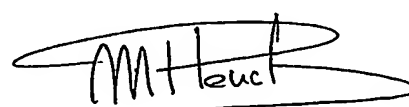
CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

## COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 23 JAN. 2003

Pour le Directeur général de l'Institut  
national de la propriété industrielle  
Le Chef du Département des brevets



Martine PLANCHE

### DOCUMENT DE PRIORITÉ

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS  
CONFORMÉMENT À LA  
RÈGLE 17.1.a) OU b)

BEST AVAILABLE COPY

INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIÉTÉ  
INDUSTRIELLE

SIEGE  
26 bis, rue de Saint Petersburg  
75800 PARIS cedex 08  
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04  
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23  
www.inpi.fr



26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08  
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

# BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété Intellectuelle - Livre VI



REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2

Remplir impérativement la 2ème page.

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 W / 190600

<b>REMISE DES PIÈCES</b> DATE 15 JAN 2002 LIEU 59 INPI LILLE N° D'ENREGISTREMENT 0200427 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI 15 JAN. 2002		<b>NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE</b> BUREAU DUTHOIT LEGROS ASSOCIES CONSEIL EN PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE 96/98 Boulevard Carnot Boîte Postale 105 59027 LILLE CEDEX	
<b>Vos références pour ce dossier (facultatif)</b> 0428 DBR 001 FR			
<b>Confirmation d'un dépôt par télécopie</b> <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie			
<b>NATURE DE LA DEMANDE</b>		<b>Cochez l'une des 4 cases suivantes</b>	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
Demande de brevet initiale		N°	Date
ou demande de certificat d'utilité initiale		N°	Date
Transformation d'une demande de brevet européen		<input type="checkbox"/>	Date
Demande de brevet initiale		N°	Date
<b>TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)</b>  Procédé de fabrication de particules micro-poreuses creuses, notamment destinées à être inhalées.			
<b>DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE</b>		Pays ou organisation Date N° Pays ou organisation Date N° Pays ou organisation Date N° <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
<b>DEMANDEUR</b>		<input checked="" type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
Nom ou dénomination sociale		LARHRIB	
Prénoms		El Hassane	
Forme juridique			
N° SIREN			
Code APE-NAF			
Adresse	Rue	342 rue de Chêne Houpline	
	Code postal et ville	59200	TOURCOING
Pays		FR	
Nationalité		Française	
N° de téléphone (facultatif)			
N° de télécopie (facultatif)			
Adresse électronique (facultatif)			

**BREVET D'INVENTION  
CERTIFICAT D'UTILITÉ**

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 2/2

REMISE DES PIÈCES DATE 15 JAN 2002 LIEU 59 INPI LILLE N° D'ENREGISTREMENT 0200427 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		Réservé à INPI	
Vos références pour ce dossier : <i>(facultatif)</i>		0428 DBR 001 FR	
<input checked="" type="checkbox"/> <b>MANDATAIRE</b>			
Nom		DUTHOIT	
Prénom		Michel	
Cabinet ou Société		BUREAU DUTHOIT LEGROS ASSOCIES	
N °de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel		CPI - 92 1082	
Adresse	Rue	96/98 Boulevard Carnot Boîte Postale 105	
	Code postal et ville	59027	LILLE CEDEX
N° de téléphone <i>(facultatif)</i>		03.20.21.85.45	
N° de télécopie <i>(facultatif)</i>		03.20.13.11.11	
Adresse électronique <i>(facultatif)</i>		duthoit-legros@nordnet.fr	
<input checked="" type="checkbox"/> <b>INVENTEUR (S)</b>			
Les inventeurs sont les demandeurs		<input checked="" type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée	
<input checked="" type="checkbox"/> <b>RAPPORT DE RECHERCHE</b>		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)	
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Paiement échelonné de la redevance		Paiement en deux versements, uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non	
<input checked="" type="checkbox"/> <b>RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES</b>		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention <i>(joindre un avis de non-imposition)</i> <input type="checkbox"/> Requête antérieurement à ce dépôt <i>(joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence) :</i>	
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes		1/1	
<input checked="" type="checkbox"/> <b>SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE</b> (Nom et qualité du signataire)  DUTHOIT Michel Mandataire - CPI Brevet (92-1082)		<b>VISA DE LA PRÉFECTURE</b> 	



26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08  
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

# BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354\*01

## REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

Page suite N° 1.../1..

REMISE DES PIÈCES	15 JAN 2002
DATE	59 INPI LILLE
LIEU	0200427
N° D'ENREGISTREMENT	
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI	

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 829 W / 260899

<b>Vos références pour ce dossier (facultatif)</b>		0428 DBR 001 FR
<input checked="" type="checkbox"/> <b>DÉCLARATION DE PRIORITÉ</b>		Pays ou organisation
<b>OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE</b>		Date / / N°
<b>LA DATE DE DÉPÔT D'UNE</b>		Pays ou organisation
<b>DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE</b>		Date / / N°
<b>DEMANDEUR</b>		Pays ou organisation
		Date / / N°
<b>Nom ou dénomination sociale</b>		CHUKWUEMEKA OKPALA
<b>Prénoms</b>		Joeeph
<b>Forme juridique</b>		
<b>N° SIREN</b>		
<b>Code APE-NAF</b>		
<b>Adresse</b>	<b>Rue</b>	Flat 1, 18 Huskisson Street
	<b>Code postal et ville</b>	LIVERPOOL L87LR
<b>Pays</b>		GB
<b>Nationalité</b>		Britannique
<b>N° de téléphone (facultatif)</b>		
<b>N° de télécopie (facultatif)</b>		
<b>Adresse électronique (facultatif)</b>		
<b>DEMANDEUR</b>		
<b>Nom ou dénomination sociale</b>		
<b>Prénoms</b>		
<b>Forme juridique</b>		
<b>N° SIREN</b>		
<b>Code APE-NAF</b>		
<b>Adresse</b>	<b>Rue</b>	
	<b>Code postal et ville</b>	
<b>Pays</b>		
<b>Nationalité</b>		
<b>N° de téléphone (facultatif)</b>		
<b>N° de télécopie (facultatif)</b>		
<b>Adresse électronique (facultatif)</b>		
<b>10 SIGNATURE DU DEMANDEUR</b>		
<b>OU DU MANDATAIRE</b>		
<b>(Nom et qualité du signataire)</b>		DUTHOIT Michel Mandataire - C21 Brevet (92-1082)



La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire.  
Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI

La présente invention concerne un procédé de fabrication de particules microporeuses creuses, notamment destinées à être inhalées, ainsi que lesdites particules microporeuses creuses obtenues par la mise en œuvre du procédé.

5 Bien que plus spécialement développée pour obtenir des particules microporeuses creuses destinées à être inhalées, la présente invention n'est en aucun cas limitée à une telle application, et bien au contraire pourra trouver son application dans tous les domaines dans lesquels il est  
10 avantageux de mettre en œuvre de telles particules microporeuses creuses, quelles que soient les voies d'administration ou leur utilisation.

L'invention concerne en outre un dispositif d'inhalation comportant les particules microporeuses creuses obtenues par la mise en œuvre du procédé.

Dans l'industrie pharmaceutique, il est connu depuis un certain  
15 nombre d'années des poudres contenant des particules à inhaler par un patient. Ces poudres constituées desdites particules contiennent différentes substances telles que des principes actifs, destinés à traiter différents types de maladies, et parmi celles-ci les maladies respiratoires.

Généralement, dans ce cas, l'inhalation des particules doit  
20 permettre le dépôt desdites particules au niveau des bronches et/ou des poumons. Cela étant, compte tenu de la nature des particules connues jusqu'alors soit celles-ci étaient trop denses et se déposaient avant la zone de dépôt adéquate, et par exemple dans la bouche ou dans la gorge voire dans le dispositif d'inhalation, soit on utilisait des particules légères, permettant  
25 d'atteindre cette fois la zone à traiter, mais pas sans poser des difficultés d'écoulement inhérentes à leurs caractéristiques structurelles et aux forces de cohésion entre particules.

Pour remédier à ces inconvénients, il a été proposé des particules microporeuses creuses. Celles-ci présentent, en effet, le double  
30 avantage d'envisager d'une part une densité faible, permettant de faciliter leur aspiration et la diffusion des micro-particules au niveau de zones éloignées de

la bouche, et d'autre part, une surface élevée permettant une meilleure réactivité des particules avec la surface à traiter, ainsi qu'un meilleur écoulement.

5 Ces particules microporeuses creuses connues sont généralement fabriquées à partir d'un mélange de principes actifs et d'un agent permettant un refroidissement brutal, ledit mélange étant projeté sous forme de gouttelettes sur un intermédiaire froid. Les gouttelettes gelées sont ensuite lyophilisées et séchées permettant d'évacuer le solvant et créant ainsi les particules microporeuses.

10 Cela étant, de tels procédés de fabrication connus présentent différents inconvénients, et notamment, nécessitent la mise en œuvre de deux étapes successives, incluant obligatoirement une lyophilisation engendrant un processus long et cher. En outre, cela ne permet pas toujours facilement et économiquement de dépasser certaines limites au niveau de la densité et de la surface desdites particules.

De plus, ces procédés nécessitent des étapes difficiles à mettre en œuvre, la porosité des particules étant en effet obtenue par sublimation du solvant durant le procédé de refroidissement/séchage par lyophilisation.

20 La présente invention a pour but de proposer un procédé de fabrication de particules microporeuses creuses, notamment destinées à être inhalées ou tout autre application, qui pallie les inconvénients précités, et permet de fabriquer des particules microporeuses creuses présentant une très faible densité et une surface spécifique élevée.

25 Un autre but de la présente invention est de proposer un procédé de fabrication de particules microporeuses creuses, notamment destinées à être inhalées ou tout autre application, simplifié qui permet un bon contrôle des caractéristiques physiques desdites particules microporeuses creuses, et qui soit économique à mettre en œuvre ainsi qu'une transposition industrielle facile.

30 Un autre but de la présente invention est de proposer un

médicament, destiné à être administré par inhalation, notamment pour le traitement des maladies respiratoires, ainsi qu'un dispositif d'inhalation correspondant, qui soient particulièrement adaptés et efficaces. En outre, selon la présente invention, il est tout à fait envisageable de prévoir des  
5 particules adaptées constituées jusqu'à 100 % de produit actif.

D'autres buts et avantages de la présente invention apparaîtront au cours de la description qui va suivre qui n'est donnée qu'à titre indicatif et qui n'a pas pour but de la limiter.

Selon l'invention, le procédé de fabrication des particules  
10 microporeuses creuses, notamment destinées à être inhalées ou tout autre application, est caractérisé en ce que :

- on projette une composition, sous une forme donnée, comprenant au moins un principe actif et au moins un agent d'expansion,
- on refroidit ladite composition en dessous du point de  
15 solidification dudit au moins un agent d'expansion, de manière à accroître le volume de la forme donnée et de créer des ruptures au niveau de la surface et/ou de la totalité de ladite forme donnée, permettant d'obtenir la structure de la particule micro-poreuse creuse,
- on évacue tout ou partie dudit au moins un agent  
20 d'expansion.

Par ailleurs, les particules microporeuses creuses, obtenues selon l'invention, présentent des particules de taille allant de 0,1  $\mu\text{m}$  jusqu'à 2000  $\mu\text{m}$  et de densité de poudre comprise entre 0,4  $\text{g/cm}^3$  et 0,0001  $\text{g/cm}^3$ .

De plus, selon l'invention, on utilise lesdites micro-particules  
25 pour l'obtention d'un médicament, destiné à être administré par inhalation, notamment pour le traitement des maladies respiratoires. Toutefois, il est à remarquer qu'il pourra être administré par toutes voies traditionnelles.

L'invention sera mieux comprise à la lecture de la description suivante, accompagnée des dessins en annexe qui en font partie intégrante et  
30 parmi lesquels :

- la figure 1 est une vue d'un premier type de 100 % produit

actif, sous une forme initiale micronisée, mis en œuvre dans le procédé de la présente invention,

- la figure 2 représente un exemple de particules microporeuses creuses, conformes à l'invention, réalisées à partir dudit 100% produit actif micronisé illustré à la figure 1, selon un premier mode opératoire,

- la figure 3 représente un second exemple de particules microporeuses creuses, conformes à l'invention, obtenues à partir dudit 100% produit actif micronisé illustré à la figure 1, selon un second mode opératoire,

- la figure 4 représente un troisième exemple de particules microporeuses creuses, conformes à l'invention, obtenues à partir du produit actif micronisé illustré à la figure 1, combiné avec un excipient, selon ledit premier mode opératoire,

- la figure 5 représente une vue d'un autre 100% produit actif, sous une forme initiale micronisée, mis en œuvre selon le procédé de la présente invention,

- la figure 6 représente une vue des particules microporeuses creuses obtenues à partir dudit autre produit actif représenté à la figure 4, combiné avec un excipient.

La présente invention concerne un procédé de fabrication de particules microporeuses creuses telles qu'illustrées aux figures 2, 3, 4 ou 6, notamment destinées à être inhalées, dans lequel on prévoit une composition sous une forme donnée, telle qu'illustrée aux figures 1 ou 5, comprenant au moins un principe actif et au moins un agent d'expansion.

A ce sujet, par « principe actif », il faut entendre tout produit ou substance de caractéristiques données ayant un effet déterminé, recherché et souhaité.

Selon un mode de réalisation de l'invention, on projette ladite composition notamment par une atomisation, sous forme de gouttelettes de caractéristiques dimensionnelles données.

Cette atomisation peut être réalisée par tout moyen connu de l'homme de l'art, et notamment à l'aide de moyens pneumatiques, ultra-



soniques, pressurisés, de buses, d'atomiseurs rotatifs, de moyens de soufflage, de générateurs à rotation élevée, de dispositifs de spray, d'aiguilles à jauge ou d'un sèche-cheveux.

En se reportant plus particulièrement aux figures 2 et 3, on a constaté que la distance d'atomisation, pour une même dite composition, modifie la structure finale de la particule micro-poreuse creuse obtenue.

Pour la figure 2, l'atomisation a été effectuée à environ 70 cm de l'élément intermédiaire de refroidissement, décrit ci-dessous plus en détail, alors que pour la figure 3, la distance d'atomisation n'est que de 10 cm.

Il est important de souligner à ce niveau que les petits traits blancs figurant en bas de chaque représentation des figures 1, 2, 4, 5 et 6 correspondent à une distance de 1  $\mu\text{m}$ , et 10  $\mu\text{m}$  pour la figure 3.

D'autres paramètres d'atomisation sont également importants, à titre d'exemple, une augmentation de la pression d'atomisation entraîne la production de gouttelettes d'une taille plus réduite, de même que le débit du liquide atomisé.

Le gaz d'atomisation est de manière avantageuse choisi parmi le groupe consistant notamment en dioxyde de carbone, nitrogène, argon, oxygène, air et mélange de ces derniers. Cela étant, d'autres gaz peuvent également être envisagés, et notamment les gaz inertes.

Comme indiqué plus haut, ladite composition comprend au moins un principe actif et au moins un agent d'expansion. Ledit au moins principe actif est destiné, par exemple, à un usage thérapeutique, prophylactique ou même de diagnostic. Il existe évidemment un nombre très important de principes actifs pouvant être utilisés par inhalation.

Cela étant, certains principes actifs sont plus adaptés à ce type d'utilisation et parmi ceux-ci, à titre non limitatif, les principes actifs choisis dans le groupe consistant en protéines, lipides, acides nucléiques, peptides à chaîne courte, corticostéroïdes, médicaments anti-inflammatoires, analgésiques, agents néo-plastiques, antitussifs, bronchodilatateurs, diurétiques, anti-colinergiques, hormones, préparations anginales, anti-

allergiques, anti-infections, antihistaminiques, agents antituberculeux, protéines thérapeutiques et peptides.

Plus précisément, on pourra également utiliser comme principe actif dans les anti-inflammatoires les composés suivants : béclo-méthasone, 5 betaméthasone, fluticasone, flunisolide, budesonide, dexaméthasone, tipredane, acétonide triamcinolone.

Parmi les antitussifs, on pourra notamment citer le composé noscarpine.

Parmi les bronchodilatateurs, on pourra citer les composés 10 ephedrine, adrenaline, fenoterol, formoterol, isoprenaline, metaproterenol, phenylephrine, phenylpropanolamine, pirbuterol, reproterol, rimiterol, salbutamol, salmeterol, formoterol, terbutaline, isoetharine, tulobuterol, orciprenaline, ou (-)-4-amino-3,5-dichloro- $\alpha$ [[[6-[2-(pyridinyl)ethoxy]hexyl]amino]methyl]benzenemethanol.

15 Parmi les diurétiques, on pourra notamment utiliser l'amiloride. Parmi les anticholinergiques, on pourra citer les composants suivants : ipratropium, bromide d'ipratropium, atropine, oxitropium ou bromide d'oxitropium.

Parmi les hormones, on pourra citer notamment la cortisone, 20 l'hydrocortisone ou prednisolone.

Parmi les xanthines, on pourra citer notamment l'aminophylline, le theophyllinate de choline, le theophyllinate de lysine ou theophylline.

Parmi les analgésiques, on pourra citer notamment les 25 composés suivants : codéïnes, dihydromorphine, ergotamine, fentanyl ou morphine.

Parmi les préparations anginales, on pourra citer le diltiazem.

Parmi les anti-allergiques, on pourra citer le cromoglycate, ketotifen ou nedocromyl.

30 Parmi les anti-infectieux, on pourra citer les composés suivants : cephalosporine, péniciline, streptomycine, sulphonamides,

tetracyclines ou pentamidines.

Parmi les antihistaminiques, on pourra notamment citer la methapyrilene.

Parmi les agents antinéoplastiques, on pourra citer la  
5 bleomycine, carboplatine, methotrexate, adriamycine, amphotericine B.

Parmi les agents antituberculeux, on pourra citer notamment l'isoniazide ou ethambutol.

Enfin, parmi les protéines thérapeutiques et peptides, on pourra citer l'insuline, le glucagon, le prostaglandine, les leukotrienes ainsi que  
10 leurs activateurs et inhibiteurs comprenant la prostacycline (epoprostanol) et les prostaglandines E<sub>1</sub> et E<sub>2</sub>.

D'une manière générale, on pourra utiliser tout autre type d'agent, devant être délivré notamment par inhalation, dans un but prophylactique, thérapeutique ou de diagnostic.

15 Par ailleurs, lesdits principes actifs pourront être utilisés sous la forme de sels tels que métal alcaly, sel addition d'acide ou d'éther tel que ether d'alkyl inférieur ou de solvate tel que les hydrates de manière à optimiser l'activité et/ou la stabilité desdits principes actifs. Selon un mode préféré de réalisation, ledit principe actif est choisi parmi le groupe des anti-  
20 inflammatoires ou des bronchodilatateurs. Plus particulièrement, les principes actifs préférés sont le béclométasone dipropionate et le sulfate de salbutamol.

Dans un autre mode de réalisation de l'invention, on pourra également utiliser des nutriments et notamment à titre d'exemple parmi ceux-ci les rétinoïdes tels que all-cis retinoic acid, 13-trans rétinoic acid et autres,  
25 vitamines A ainsi que les dérivés de bétacarotène, les vitamines D, E, K, les précurseurs insolubles dans l'eau ainsi que leurs dérivés.

Ledit au moins un agent d'expansion est constitué à partir d'un liquide ou gaz dont le volume après refroidissement en dessous du point de solidification est supérieur à celui occupé à l'état liquide ou gazeux. Il est  
30 également préférable d'utiliser comme agent d'expansion des solvants présentant en plus d'un coefficient d'expansion, des propriétés volatiles

importantes.

En effet, lors de la projection, il est intéressant que l'agent d'expansion soit volatil de manière à s'évaporer de la surface des gouttelettes lors de ladite projection.

5                   Là encore, de nombreux solvants peuvent être utilisés comme agents d'expansion, parmi ceux-ci, citons à titre d'exemple non limitatif les chlorofluorocarbones tels que perfluorocarbones, tels que perfluoro-octylbromides, fréon, solvants exotiques tels que hexafluoro-isopropanol, hexafluorides, hexafluorocyclobutanes, réfrigérants fluorocarbonés tels que  
10 dichlorodifluorométhane, perfluoropropane, CF<sub>4</sub>, C<sub>2</sub>F<sub>6</sub>, C<sub>3</sub>F<sub>8</sub>, C<sub>4</sub>F<sub>8</sub>, C<sub>2</sub>F<sub>4</sub>, C<sub>3</sub>F<sub>6</sub>, anesthésiques à inhaler tels que halothane, enflurane, isoflurane, methoxyflurane, sevoflurane, hydrofluoroalcane, tels que HFA-134a, HFA-227, cétones, tels qu'acétones, alcools tels que éthanol, alcools butyls tertiaire méthanol et autres solvants organiques tels que dichlorométhanes,  
15 chloroformes, acétonitrile, dioxane, dimethyl sulfoxyde, acétate d'éthyle, acétate de méthyle, tétrahydrofurane (THF). Des sels volatils tels que bicarbonate d'ammonium, acétate d'ammonium, chlorhyde d'ammonium, benzoate d'ammonium. De préférence, les agents d'expansion utilisés présentent une toxicité faible et pharmaceutiquement accessible.

20                   Cela étant, selon un mode avantageux de réalisation donnant de bons résultats, on utilisera comme agent d'expansion l'acétone.

De même, pour le principe actif, on pourra choisir un cortico-stéroïde, tel que du dipropionate de beclométasone (BDP), comme illustré aux figures 2, 3 et 4 en présence le cas échéant, de phthalate d'acétate de  
25 cellulose (CAP) comme illustré à la figure 4.

Dans une autre variante, on a obtenu de bons résultats avec, comme principe actif, un bronchodilatateur, tel que du sulfate de salbutamol, en présence le cas échéant de CAP, comme illustré à la figure 6.

On pourra, par ailleurs, utiliser comme agents d'expansion des  
30 gaz, et parmi ceux-ci le groupe de gaz choisi dans les gaz dissous notamment dioxyde de carbone, nitrogène, dans les agents produisant du gaz tels que

carbonate, bicarbonate, acide carboxylique ainsi que leurs dérivés ou dans les agents produisant du nitrogène.

Il est également possible d'utiliser lesdits agents d'expansion sous forme liquide ou gazeuse en combinaison.

5 Il est ici à remarquer que, selon un autre mode de réalisation, on pourra prévoir une composition, sous une forme donnée, constituée de microparticules incluant un agent d'expansion résiduel.

Cela étant, le procédé de fabrication de particules microporeuses creuses consiste, après avoir notamment projeté ladite composition, à la refroidir en-dessous du point de solidification dudit au moins un agent d'expansion de manière à accroître le volume de la forme donnée et de créer des ruptures au niveau de la surface et/ou de la totalité de ladite forme donnée permettant d'obtenir la structure de la particule micro-poreuse creuse.

15 Pour ce faire, la composition a été projetée sur un intermédiaire froid présentant une température inférieure audit point de solidification dudit au moins agent d'expansion. Le refroidissement est réalisé notamment par congélation au moyen d'un gaz, avantageusement choisi parmi le groupe consistant en hydrogène liquide, azote liquide, argon liquide et, 20 oxygène liquide.

Ainsi, en prenant l'exemple d'une composition comprenant l'acétone comme agent d'expansion, dont le point de solidification se situe à - 95,4°C, on pourra utiliser le gaz liquéfié azote à - 185,6°C. Le coefficient d'expansion de l'acétone est d'environ 108 %, le coefficient d'expansion étant 25 calculé par la formule suivante :

$$\% \text{ expansion : } [(V_F - V_i) / V_i] \times 100$$

dans laquelle  $V_i$  représente le volume initial et  $V_F$  le volume final de l'agent d'expansion.

30 On pourra également utiliser les gaz liquéfiés azote avec d'autres agents d'expansion et notamment le dichlorométhane dont le coefficient d'expansion est d'environ 20 % et le point de solidification se situe

à - 95,1 °C, le méthanol dont le coefficient d'expansion est voisin de 36 % et le point de solidification est de - 97,5 °C ou encore l'eau gazeuse carbonée dont le coefficient d'expansion est voisin de 33 % et le point de solidification 0 °C.

Pour permettre d'accroître de manière suffisante le volume de ladite forme donnée, et pour permettre la création de ruptures au niveau de la surface et/ou de la totalité de ladite forme, il est nécessaire que l'agent d'expansion présente un coefficient d'expansion minimum. Ainsi à titre d'exemple, l'eau ne pourra être considérée comme un agent d'expansion, le coefficient d'expansion de l'eau proche de 2 % étant en effet relativement faible et insuffisant.

Il a été constaté que pour permettre d'obtenir une bonne structure de particules microporeuses creuses, il est avantageux d'utiliser un agent d'expansion dont le taux d'expansion est supérieur à 5 %.

Il est par ailleurs à remarquer que la très basse température obtenue par congélation affaiblit la résistance de la structure dudit principe actif, en la rendant plus cassante, la surface et/ou la totalité de cette dernière étant alors sujette à ruptures compte tenu de l'effort provoqué, de l'intérieur vers l'extérieur de la particule, ou inversement, par l'expansion dudit agent d'expansion.

Cela étant, il est tout à fait possible d'envisager d'ajouter à l'agent d'expansion et audit au moins principe actif d'autres solvants, tels que l'eau. Ainsi, la composition peut comprendre, par exemple, un mélange acétone-eau à 80 / 20 par unité de volume.

Il est également possible d'utiliser dans la composition au moins un excipient additionnel. Ledit excipient additionnel pourra notamment être destiné à permettre d'agir sur la densité, de retarder, commander ou cibler l'action dudit au moins un principe actif, il pourra s'agir par exemple d'un composé polymère.

Il est important de noter à ce niveau que le principe actif peut être combiné de diverses manières avec ledit au moins un agent d'expansion et éventuellement ledit au moins un excipient additionnel. Il sera ainsi possible

de dissoudre, d'émulsifier ou de mettre en suspension le principe actif, seul ou en combinaison, dans ledit au moins un agent d'expansion, et le cas échéant avec ledit au moins un excipient additionnel.

Par ailleurs, il est tout à fait envisageable de combiner ou un  
5 ou plusieurs principes actifs hydrophobique et hydrophilique, voire de prévoir leur combinaison avec d'autres excipients. Ainsi, dans un mode préféré, la composition comprend un composé agoniste à action courte bêta 2 associé à un anti-muscarénique tel que le salbutamol associé à du bromide d'ipatropium ; ou pheneterol associé à du bromide d'ipatropium. Une autre  
10 composition préférée pourra comprendre un composé agoniste à action courte beta 2 associé à un corticostéroïde tel que du salbutamol et du beclometasone. Une autre composition préférée pourra comprendre un composé agoniste à action longue beta 2 associé à un corticostéroïde tel que salmétérol et fluticasone ou formétérol et budesonide.

15 A ce sujet, par « Hydrophobique », il faut comprendre un matériau qui soit insoluble ou peu soluble dans l'eau. Dans le cas de la présente invention, il s'agit de principes actifs et/ou d'excipients qui peuvent avoir une solubilité en dessous de 10mg/ml, voire au dessous de 1mg/ml, et même en dessous de 0,01 mg/ml.

20 Par ailleurs, par « Hydrophilique », il faut comprendre un matériau qui soit très soluble dans l'eau et/ou capable de gonfler et former un gel. Dans le cas de la présente invention, il s'agit de principes actifs et/ou d'excipients qui peuvent présenter une sensibilité en milieu aqueux supérieure à 5mg/ml, voire supérieure à 50mg/ml, et même supérieure à 100 mg/ml ou  
25 plus.

De nombreux excipients sont envisageables et notamment à titre non limitatif l'excipient peut être un polymère non biodégradable, biodégradable ou bioérodible c'est-à-dire que le polymère se dégrade chimiquement ou enzymatiquement in vivo en de petites molécules non  
30 toxiques.

Les polymères adaptés pour les applications citées peuvent

être synthétiques, naturels et peuvent inclure notamment des cyclodextrines et dérivés de ceux-ci, caséinate de sodium, L -  $\alpha$  - phosphatidylcholine dipalmitoyl (DPPC), albumine sérum humain, phthalate d'acétate de cellulose, phospholipides, hydroxypropyl methylcellulose phthalate, cellulose d'éthyl, cellulose methyl hydroxypropyl, cellulose d'hydroxyethyl, cellulose d'hydroxypropyl, cellulose d'hydroxyethyl, cellulose de carboxymethyl, cellulose de methyl, butyrate d'acétate de cellulose, poloxamer, poly(acide lactique), poly(acide glycolique lactique), poly(lactide), poly(glycolide), poly(lactide coglycolide), poly(p-dioxanone), poly(caprolactone), polycarbonate, polyamide, polyanhydride, poly(alkylene alkylate), acide polyamino, polyhydroxyalkanoates, polypropylenefumarates, polyorthoester, polyacetal, polyacrylamide, polycyanoacrylate, polyalkylcyanoacrylates, ether de polyméthacrylate, polyphosphazène, polyuréthane, polyacrylate, polyméthacrylate, poly(méthyl méthacrylate), poly(hydroxy éthyl méthacrylate - co méthyl méthacrylate), carbopol 934, acétate de vinyl-éthylène et autres acétates de cellulose acyl substitués ainsi que leurs dérivés, polystyrène, alcool de polyvinyl, pyrrolidone de polyvinyl, chlorure de polyvinyl, fluorure de polyvinyl, poly(vinyl imidazole), polyoléfine de chlorosulfonate, polyéthylène, glycol de polyéthylène, polypropylène, oxyde de polyéthylène, copolymère et les mélanges de ces derniers. De préférence, le polymère sélectionné est biocompatible et se dégrade ou s'érode in vivo pour former des petites molécules non toxiques. Plus préférablement, le polymère est biocompatible et pharmaceutiquement acceptable pour être délivré dans les voies respiratoires. Enfin, le polymère peut en plus d'être pharmaceutiquement acceptable comprendre des propriétés thérapeutiques. Un polymère particulièrement adapté pourra notamment inclure du phthalate d'acétate de cellulose (CAP) ou du phthalate d'acétate de cellulose hydroxypropyl, des médicaments polymères ou des polymères conçus génétiquement.

Le procédé de fabrication de particules microporeuses creuses consiste, si besoin était, en outre à évacuer tout ou partie dudit au moins un agent d'expansion. Cette évacuation se fait notamment par évaporation à



travers les pores réalisés lors de la rupture de la surface de ladite forme donnée de volume accru. On obtient ainsi, comme représenté aux figures 2, 3, 4 ou 6, des particules microporeuses creuses ne comportant qu'une quantité résiduelle voire nulle d'agent d'expansion.

5 A cet égard, le procédé de fabrication peut comprendre en outre une étape supplémentaire dans laquelle on sèche lesdites particules microporeuses creuses obtenues. L'étape de séchage peut être réalisée à partir de toutes les techniques connues de l'homme du métier dans le domaine du séchage et notamment peut être réalisée au moyen d'un four classique,  
10 four à vide, séchoir en lit fluidifié ou moyen de soufflage.

Ladite étape de séchage comprend selon un mode de réalisation avantageux de l'invention, une étape d'évaporation dudit au moins un agent d'expansion, permettant d'évaporer les résidus d'agents d'expansion non éliminés lors de l'étape d'évaporation à travers les pores de la structure et  
15 lors de l'étape précédente.

Selon un autre mode de réalisation de l'invention, l'étape de séchage peut également comprendre une étape de lyophilisation desdites particules microporeuses creuses.

20 Dans un mode de réalisation de l'invention, les particules microporeuses creuses obtenues sont d'un diamètre compris entre 0,1  $\mu\text{m}$  et 2.000  $\mu\text{m}$ , et avantageusement compris entre 0,1  $\mu\text{m}$  et 100  $\mu\text{m}$ , la densité des particules correspondant étant inférieure à 0,5  $\text{g}/\text{cm}^3$  et jusqu'à 0,0001  $\text{g}/\text{cm}^3$ .

On trouvera dans le tableau ci-dessous quelques exemples, en relation avec les figures en annexe, auxquels l'invention permet d'arriver :

Particule	Diamètre volumique moyen VMD ( $\mu\text{m}$ )	Densité ( $\text{g}/\text{cm}^3$ )	Surface spécifique $\text{m}^2/\text{g}$	Angle d'écoulement ( $\theta_e$ )
figure 1	$3.17 \pm 0.38$	$0.168 \pm 0.002$	$3.538 \pm 0.01$	$70.00 \pm 5.00$
figure 2	$8.83 \pm 1.48$	$0.031 \pm 0.000$	$7.070 \pm 0.00$	$43.67 \pm 2.52$
figure 4	$7.06 \pm 1.02$	$0.0107 \pm 0.002$	$21.75 \pm 0.01$	$46.17 \pm 3.27$

Particule	Diamètre volumique moyen VMD ( $\mu\text{m}$ )	Densité ( $\text{g}/\text{cm}^3$ )	Surface spécifique ( $\text{m}^2/\text{g}$ )	Angle d'écoulement ( $\theta_e$ )
figure 5	$4.05 \pm 0.03$	$0.233 \pm 0.011$	$4.255 \pm 0.010$	$60.00 \pm 6.25$
figure 6	$6.02 \pm 1.12$	$0.0025 \pm 0.001$	$54.050 \pm 0.015$	$42.17 \pm 3.75$

Comme indiqué précédemment, lesdites particules microporeuses creuses pourront être utilisées dans la fabrication d'un médicament, notamment pour le traitement des maladies respiratoires.

A cette fin, lesdites particules microporeuses creuses obtenues par la mise en œuvre du procédé tel que précité seront administrées à l'aide d'un dispositif d'inhalation comportant lesdites particules microporeuses creuses.

Naturellement, d'autres modes de réalisation, à la portée de l'homme de l'art, auraient pu être envisagés sans pour autant sortir du cadre de l'invention défini par les revendications ci-après. A cet égard, il est bien évident que les particules microporeuses creuses pourront être utilisées seules en tant que telles, mais également en présence de diluants. Elles peuvent être utilisées telles quelles, cassées ou broyées également.

Les diluants sont utilisés pour améliorer la dispersion de la poudre dans le dispositif d'inhalation et/ou améliorer l'écoulement de la poudre et sa maniabilité. Parmi les diluants, on pourra citer notamment soit les mono-saccharides, tels que l'arabinose, xylitol et dextrose et monohydrates, soit les di-saccharides, tels que le lactose, maltose et sucrose, soit les poly-saccharides, tels que les strachs, dextrans ou dextrans. De manière avantageuse, on pourra choisir comme diluant du lactose monohydrate dont la quantité à ajouter aux particules microporeuses de la présente invention sera ajustée par l'homme de l'art, tel que par exemple pour que la quantité finale de la composition soit de 0,1 à 90% p/p.

**REVENDEICATIONS**

1. Procédé de fabrication de particules microporeuses creuses, notamment destinées à être inhalées ou tout autre application, caractérisé en ce que :

- 5                   - on prévoit une composition, sous une forme donnée, comprenant au moins un principe actif et au moins un agent d'expansion,
- on refroidit ladite composition en dessous du point de solidification dudit au moins un agent d'expansion de manière à accroître le volume de la forme donnée et de créer des ruptures au niveau de la surface
- 10 et/ou de la totalité de ladite forme donnée permettant d'obtenir la structure de la particule micro-poreuse creuse,
- on évacue tout ou partie dudit au moins un agent d'expansion.

2. Procédé selon la revendication 1, dans lequel on projette

15 ladite composition, sous une forme donnée, sur un intermédiaire froid présentant une température inférieure audit point de solidification dudit au moins agent d'expansion.

3. Procédé selon la revendication 1, dans lequel ledit au moins un agent d'expansion présente un coefficient d'expansion supérieur à 5 %.

20                   4. Procédé selon les revendications 1 à 3, dans lequel ledit au moins un agent d'expansion est choisi parmi le groupe consistant en méthanol, dichlorométhane, acétone et le mélange de ces derniers.

5. Procédé selon les revendications 1 à 3 dans lequel ledit au moins un agent d'expansion est sélectionné parmi le groupe de gaz consistant

25 en dioxyde de carbone, nitrogène, carbonate, bicarbonate, acide carboxylique ainsi que leurs dérivés.

6. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel ledit principe actif est choisi parmi le groupe consistant en protéines, lipides, acide nucléique, peptide à chaîne courte,

30 corticostéroïdes, médicaments anti-inflammatoires, analgésiques, agents anti-néoplastiques, ou bronchodilatateurs.

7. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel ledit principe actif est un stéroïde choisi parmi le groupe consistant en budsonide, testostérone, progestérone, oestrogène, flunicélide, triamcydonone, béclo-métasone, bétamétasone, dexamétasone, 5 fluticasone, méthylprénysolone, prénysone et hydro-cortisone.

8. Procédé selon l'une la revendication 7, dans lequel le principe actif est du dipropionate de béclo-métasone (BDP).

9. Procédé selon la revendication 6, dans lequel ledit principe actif est un bronchodilatateur choisi parmi les composés ephedrine, 10 adrenaline, fenoterol, formoterol, isoprenaline, metaproterenol, phenylephrine, phenylpropanolamine, pirbuterol, reproterol, rimiterol, salbutamol, salmeterol, formoterol, terbutaline, isoeharine, tulobuterol, orciprenaline, ou (-)-4-amino-3,5-dichloro- $\alpha$ [[[6-[2-(pyridinyl)ethoxy]hexyl]amino]methyl]benzenemethanol.

10. Procédé selon la revendication 9, dans lequel ledit principe 15 actif est du sulphate de salbutamol.

11. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel l'étape de projection est réalisée par une atomisation, sous forme de gouttelettes, de ladite composition.

12. Procédé selon la revendication précédente, dans lequel 20 l'atomisation est réalisée à l'aide de moyens pneumatiques ultrasoniques ou pressurisés, de buses, d'atomiseurs rotatifs, de moyens de soufflage, de générateurs à rotation élevée, de dispositifs de spray, d'aiguilles à jauge, de sèche-cheveux.

13. Procédé selon la revendication précédente, dans lequel le 25 gaz d'atomisation est choisi parmi le groupe consistant en dioxyde de carbone, nitrogène, argon, oxygène, air et mélange de ces derniers.

14. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel l'étape de refroidissement est réalisée au moyen d'un gaz choisi parmi le groupe consistant en hydrogène liquide, azote liquide, 30 oxygène liquide.

15. Procédé selon l'une quelconque des revendications

7. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel ledit principe actif est un stéroïde choisi parmi le groupe consistant en budsonide, testostérone, progestérone, oestrogène, flunicélide, triamcylolone, béclo-métasone, bétamétasone, dexamétasone, fluticasone, méthylprénysolone, prénysone et hydro-cortisone.

8. Procédé selon l'une la revendication 7, dans lequel le principe actif est du dipropionate de béclo-métasone (BDP).

9. Procédé selon la revendication 6, dans lequel ledit principe actif est un bronchodilatateur choisi parmi les composés ephedrine, adrenaline, fenoterol, formoterol, isoprenaline, metaproterenol, phenylephrine, phenylpropanolamine, pirbuterol, reproterol, rimiterol, salbutamol, salmeterol, formoterol, terbutaline, isoeharine, tulobuterol, orciprenaline, ou (-)-4-amino-3,5-dichloro- $\alpha$ [[[6-[2-(pyridinyl)ethoxy]hexyl]amino]methyl]benzenemethanol.

10. Procédé selon la revendication 9, dans lequel ledit principe actif est du sulphate de salbutamol.

11. Procédé selon la revendication 2, dans lequel l'étape de projection est réalisée par une atomisation, sous forme de gouttelettes, de ladite composition.

12. Procédé selon la revendication précédente, dans lequel l'atomisation est réalisée à l'aide de moyens pneumatiques, ultrasoniques ou pressurisés, de buses, d'atomiseurs rotatifs, de moyens de soufflage, de générateurs à rotation élevée, de dispositifs de spray, d'aiguilles à jauge, de sèche-cheveux.

13. Procédé selon la revendication précédente, dans lequel le gaz d'atomisation est choisi parmi le groupe consistant en dioxyde de carbone, nitrogène, argon, oxygène, air et mélange de ces derniers.

14. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel l'étape de refroidissement est réalisée au moyen d'un gaz choisi parmi le groupe consistant en hydrogène liquide, azote liquide, oxygène liquide.

précédentes, dans lequel en outre on sèche lesdites particules par l'intermédiaire de moyens de soufflage, four, four à vide, séchoir en lit fluidifié.

16. Procédé selon l'une quelconque des revendications 2 à 15, dans lequel l'étape de séchage comprend l'évaporation dudit au moins un agent d'expansion.

17. Procédé selon l'une quelconque des revendications 2 à 15, dans lequel l'étape de séchage comprend la lyophilisation des particules.

18. Procédé selon l'une quelconque des revendications, dans lequel la composition comprend un mélange acétone / eau à 80 / 20 par unité de volume.

19. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel la composition comprend en outre au moins un excipient additionnel.

20. Procédé selon la revendication 19, dans lequel ledit au moins un excipient additionnel est un composé polymère permettant d'agir sur la densité, de retarder, commander ou cibler l'action dudit au moins un principe actif.

21. Procédé selon la revendication 19 dans lequel ledit au moins un excipient additionnel est choisi parmi les composés suivants : cyclodextrines et dérivés de ceux-ci, caséinate de sodium, L -  $\alpha$  - phosphatidylcholine dipalmitoyl (DPPC), albumine sérum, phthalate d'acétate de cellulose, phospholipides, hydroxypropyl methylcellulose phthalate, cellulose d'éthyl, cellulose methyl hydroxypropyl, cellulose d'hydroxyethyl, cellulose d'hydroxypropyl, cellulose d'hydroxyethyl, cellulose de carboxymethyl, cellulose de methyl, butyrate d'acétate de cellulose, poloxamer, poly(acide lactique), poly(acide glycolique lactique), poly(lactide), poly(glycolide), poly(lactide coglycolide), poly(p-dioxanone), poly(caprolactone), polycarbonate, polyamide, polyanhydride, poly(alkylene alkylate), acide polyamino, polyhydroxyalkanoates, polypropylenefumarates, polyorthoester, polyacetal, polyacrylamide, polycyanoacrylate, polyalkylcyanoacrylates, ether de polyméthacrylate, polyphosphazène, polyuréthane, polyacrylate,

15. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel en outre on sèche lesdites particules par l'intermédiaire de moyens de soufflage, four, four à vide, séchoir en lit fluidifié.

16. Procédé selon la revendication 15, dans lequel l'étape de séchage comprend l'évaporation dudit au moins un agent d'expansion.

17. Procédé selon la revendication 15, dans lequel l'étape de séchage comprend la lyophilisation des particules.

18. Procédé selon l'une quelconque des revendications, dans lequel la composition comprend un mélange acétone / eau à 80 / 20 par unité de volume.

19. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel la composition comprend en outre au moins un excipient additionnel.

20. Procédé selon la revendication 19, dans lequel ledit au moins un excipient additionnel est un composé polymère permettant d'agir sur la densité, de retarder, commander ou cibler l'action dudit au moins un principe actif.

21. Procédé selon la revendication 19 dans lequel ledit au moins un excipient additionnel est choisi parmi les composés suivants :

20 cyclodextrines et dérivés de ceux-ci, caséinate de sodium, L- $\alpha$ -phosphatidylcholine dipalmitoyl (DPPC), albumine sérum, phthalate d'acétate de cellulose, phospholipides, hydroxypropyl methylcellulose phthalate, cellulose d'éthyl, cellulose methyl hydroxypropyl, cellulose d'hydroxythyl, cellulose d'hydroxypropyl, cellulose d'hydroxyethyl, cellulose de carboxymethyl, cellulose de methyl, butyrate d'acétate de cellulose, poloxamer, poly(acide lactique), poly(acide glycolique lactique), poly(lactide), poly(glycolide), poly(lactide coglycolide), poly(p-dioxanone), poly(caprolactone), polycarbonate, polyamide, polyanhydride, poly(alkylene alkylate), acide polyamino, polyhydroxyalkanoates, polypropylenefumarates, polyorthoester, polyacetal, polyacrylamide, polycyanoacrylate, polyalkylcyanoacrylates, ether de polyméthaphosphosphate, polyphosphazène, polyuréthane, polyacrylate,

25

30

polymethacrylate, poly(methyl methacrylate), poly(hydroxy ethyl methacrylate – co methyl methacrylate, carbopol 934, acétate de vinyl-éthylène et autres acétates de cellulose acyl substitués ainsi que leurs dérivés, polystyrène, alcool de polyvinyl, pyrrolidone de polyvinyl, chlorure de polyvinyl, fluorure de polyvinyl, poly(vinyl imidazole), polyoléfine de chlorosulfonate, polyéthylène, glycol de polyéthylène, polypropylène, oxyde de polyéthylène, copolymère et les mélanges de ces derniers, phtalate d'acétate de cellulose (CAP) et phtalate d'acétate de cellulose hydroxypropyl.

22. Particules microporeuses creuses obtenues par la mise en œuvre du procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 21, présentant des particules de taille comprise entre 0,1  $\mu\text{m}$  et 2000  $\mu\text{m}$  et de densité allant de 0,4  $\text{g/cm}^3$  à 0,0001  $\text{g/cm}^3$ .

23. Médicament, destiné à être administré par inhalation, comportant des particules microporeuses selon la revendication 22.

24. Utilisation desdites particules microporeuses creuses selon la revendication 22 dans la fabrication d'un médicament pour le traitement des maladies respiratoires.

25. Dispositif d'inhalation comportant des particules microporeuses creuses obtenues par la mise en œuvre du procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 21.





FIG. 1

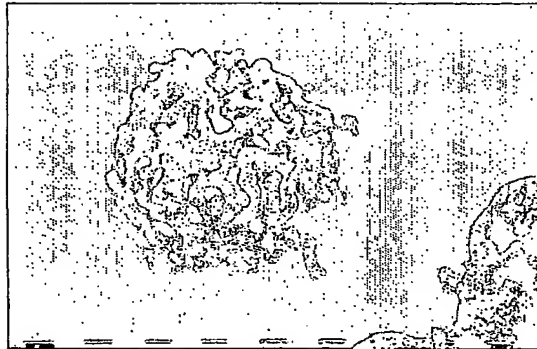


FIG. 2

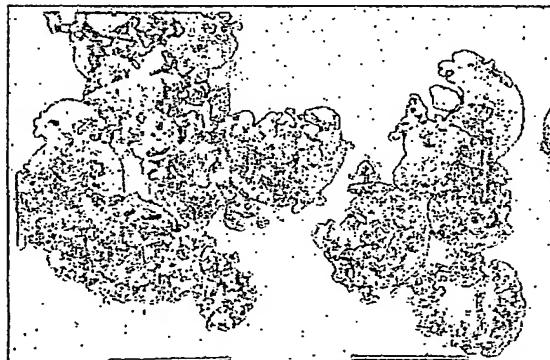


FIG. 3

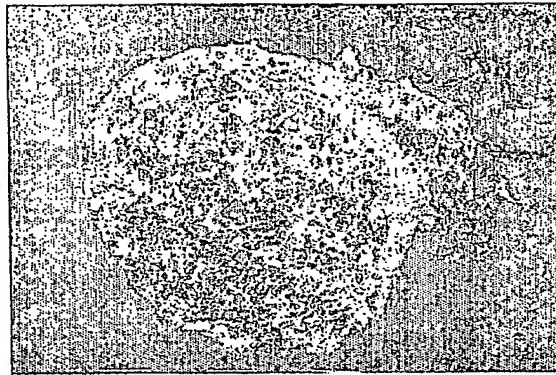


FIG. 4

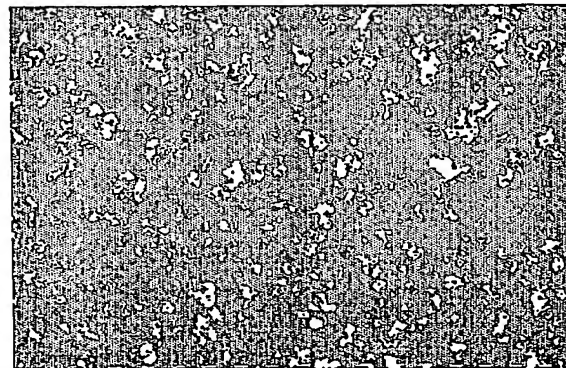


FIG. 5

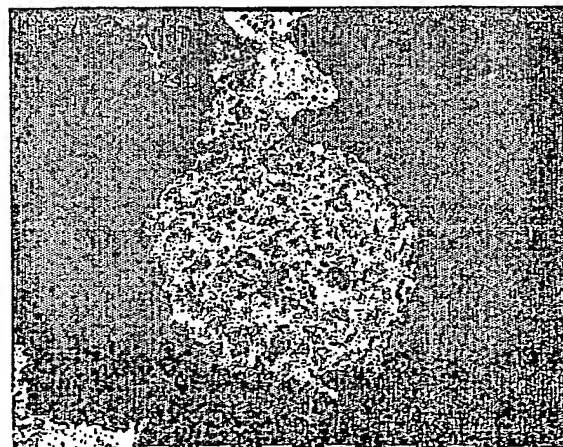


FIG. 6

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**